

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA POLIFENOLIK EKSTRAK METANOL
DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR 5-
LIPOKSIKGENASE (5-LOX) SEBAGAI ANTI-INFLAMASI**

Skripsi

**Untuk melengkapi syarat-syarat guna memperoleh gelar Sarjana Farmasi
pada Program Studi Farmasi**

**Disusun Oleh:
Tiara Syifa Azzumar
1604015102**



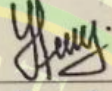
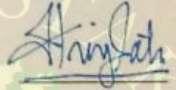




**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI DAN SAINS
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH PROF. DR. HAMKA
JAKARTA
2020**

Skripsi dengan Judul

**STUDI *IN SILICO* SENYAWA POLIFENOLIK EKSTRAK METANOL
DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR 5-
LIPOKSIGENASE (5-LOX) SEBAGAI ANTI-INFLAMASI**

Telah disusun dan dipertahankan di hadapan penguji oleh:
Tiara Syifa Azzumar, NIM 1604015102

	Panda Tangan	Tanggal
<u>Ketua</u> <u>Wakil Dekan I</u> Drs. apt. Iniding Gusmayadi, M.Si.	 ACC	_____
<u>Penguji I</u> Dr. apt. Supandi, M.Si.		02/12/2020
<u>Penguji II</u> apt. Yeni, M.Si.		08/12/2020
<u>Pembimbing I</u> apt. Hariyanti, M.Si.		16/12/2020
<u>Pembimbing II</u> Rizky Arcinthy Rachmania, M.Si.		19-12-2020
<u>Mengetahui:</u> <u>Ketua Program Studi Farmasi</u> apt. Kori Yati, M.Farm.		19/12.2020

Dinyatakan Lulus pada tanggal: 9 November 2020

ABSTRAK

STUDI *IN SILICO* SENYAWA POLIFENOLIK EKSTRAK METANOL DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR 5-LIPOKSIGENASE (5-LOX) SEBAGAI ANTI-INFLAMASI

Tiara Syifa Azzumar
1604015102

Ekstrak metanol daun galoba merah (*Alpinia zerumbet*) memiliki efek anti-inflamasi pada reseptor 5-lipoksigenase, sebuah enzim yang berperan dalam biosintesis leukotrien yang merupakan mediator reaksi inflamasi. Penelitian ini bertujuan memprediksi senyawa polifenolik ekstrak metanol daun galoba merah yang memiliki afinitas terbaik terhadap reseptor 5-lipoksigenase secara *in silico* melalui metode simulasi penambatan molekul untuk memprediksi senyawa dengan afinitas terbaik dengan perangkat lunak AutoDock dan simulasi dinamika molekul untuk memprediksi kestabilan senyawa dalam kondisi fisiologis tubuh tiruan dengan perangkat lunak Gromacs 5.1.2 dengan nilai *binding energy* sebagai parameter akhirnya. Hasil *binding energy* simulasi penambatan molekul zileuton sebagai pembanding yaitu -4,31 kkal/mol dan senyawa uji terbaik yaitu diosmetin -4,95 kkal/mol dan genistein -4,53 kkal/mol. Hasil *binding energy* simulasi dinamika molekul pada zileuton sebesar -15,269 kkal/mol, diosmetin 176,8088 kkal/mol, dan genistein 565,6195 kkal/mol. Dapat disimpulkan bahwa senyawa uji diosmetin dan genistein memiliki afinitas yang rendah terhadap reseptor 5-lipoksigenase dibandingkan dengan zileuton sebagai obat pembanding.

Kata Kunci: inflamasi, 5-LOX, *Alpinia zerumbet*, penambatan molekul, AutoDock, dinamika molekul, Gromacs

KATA PENGANTAR

Bismillaahirrahmaanirrahiim

Alhamdulillah rabbil'alamin, puji dan syukur penulis ucapkan ke hadirat Allah SWT karena berkat nikmat, kuasa, rahmat, serta hidayah-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi dengan judul:

STUDI *IN SILICO* SENYAWA POLIFENOLIK EKSTRAK METANOL DAUN GALOBA MERAH (*Alpinia zerumbet*) TERHADAP RESEPTOR 5-LIPOKSIGENASE (5-LOX) SEBAGAI ANTI-INFLAMASI

Penulisan skripsi ini dimaksudkan untuk menyelesaikan dan memenuhi tugas akhir sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada program studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA, Jakarta.

Pada kesempatan ini, penulis ingin menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Dr. apt. Hadi Sunaryo, M.Si., selaku Dekan Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
2. Bapak Drs. apt. Inding Gusmayadi, M.Si., selaku Wakil Dekan I Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
3. Ibu Dra. Sri Nevi Gantini, M.Si., selaku Wakil Dekan II Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
4. Ibu apt. Ari Widayanti, M.Farm., selaku Wakil Dekan III Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
5. Bapak Anang Rohwiyono, M.Ag., selaku Wakil Dekan IV Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
6. Ibu apt. Kori Yati, M.Farm., selaku ketua Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi dan Sains UHAMKA, Jakarta.
7. Ibu apt. Hariyanti, M.Si., selaku pembimbing I yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis dengan penuh keikhlasan serta kesabaran untuk meluangkan waktu di tengah kesibukan pada masa pandemi ini untuk membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
8. Ibu Rizky Arcintha Rachmania, M.Si., selaku pembimbing 2 yang telah banyak membantu dan mengarahkan penulis dengan penuh ikhlasan dan kesabaran untuk meluangkan waktu dan tenaganya di tengah kesibukan dan kepadatan pada masa pandemic ini untuk membimbing penulis sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
9. Bapak Dr. H. Priyo Wahyudi, M.Si. atas bimbingan dan nasihatnya selaku dosen Pembimbing Akademik serta seluruh dosen yang telah memberikan ilmu serta saran yang membangun selama kuliah dan selama penulisan skripsi ini.
10. Papa, H. Soleh J. S. dan Mama, Tatu Rochmah, selaku orang tua penulis yang tiada hentinya memberikan doa, dukungan, dan motivasi baik dari segi moril ataupun materil kepada penulis serta senantiasa bertanya tentang progres berjalannya skripsi ini sehingga penulis tidak berleha-leha. Adik-adik penulis, Bintang dan Syilla yang suara canda, tawa, tangisan, dan baku hantamnya yang menghiasi keseharian penulis sehingga penulis tidak merasa sendiri. Keluarga besar penulis yang terus memberikan untaian doa dan motivasi kepada penulis.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat banyak kekurangan dalam penulisan skripsi ini dikarenakan keterbatasan ilmu dan kemampuan penulis. Untuk

itu, saran dan kritik yang membangun dari pembaca sangat penulis harapkan. Penulis berharap skripsi ini dapat berguna bagi semua pihak yang memerlukan.

Jakarta, Oktober 2020

Penulis



DAFTAR ISI

	Hlm
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
ABSTRAK	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR LAMPIRAN	x
BAB I PENDAHULUAN	1
A. Latar Belakang	1
B. Permasalahan Penelitian	4
C. Tujuan Penelitian	4
D. Manfaat Penelitian	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
A. Landasan Teori	6
1. Galoba Merah	6
2. Inflamasi	12
3. <i>Lipoksigenase (LOX)</i>	13
4. <i>Inhibitor 5-lipoksigenase</i>	15
5. <i>Rule of Lipinski (Aturan Lipinski)</i>	15
6. Interaksi Ikatan Obat dengan Reseptor	16
7. Pemodelan Homologi	19
8. Simulasi Penambatan Molekul (<i>Molecular Docking</i>)	21
9. Simulasi Dinamika Molekul (<i>Molecular Dynamic</i>)	25
B. Kerangka Berpikir	27
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	29
A. Waktu dan Tempat Penelitian	29
1. Waktu Penelitian	29
2. Tempat Penelitian	29
B. Alat dan Bahan	29
1. Alat	29
2. Bahan	29
C. Diagram Alir Penelitian	30
D. Prosedur Kerja	31
1. Pemodelan Ulang dan Preparasi Protein	31
2. <i>Screening Ligan (Rule of Lipinski's)</i>	32
3. Preparasi Ligan	32
4. Validasi Protokol Simulasi Penambatan Molekul	32
5. Penapisan Maya (<i>Virtual Screening</i>)	33
6. Analisis dan Visualisasi Hasil Penapisan Maya	33
7. Simulasi Dinamika Molekul	33
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	36
A. Pemodelan Ulang dan Preparasi Protein	36
B. <i>Screening dan Preparasi Ligan (Rule of Lipinski's)</i>	41
C. Validasi Protokol Simulasi Penambatan Molekul	45

D. Penapisan Maya (<i>Virtual Screening</i>)	47
E. Analisis Hasil Penapisan Maya	47
F. Visualisasi Hasil Penapisan Maya	51
G. Simulasi Dinamika Molekul	56
H. Analisis Hasil Simulasi Dinamika Molekul	60
1. RMSD (<i>Root Mean Square Deviation</i>)	61
2. RMSF (<i>Root Mean Square Fluctuation</i>)	63
3. Jari-Jari Girasi (<i>Radius of Gyration</i>)	65
4. Energi Potensial	67
5. Visualisasi Interaksi Ikatan	68
6. MM/PBSA	73
BAB V SIMPULAN DAN SARAN	76
A. Simpulan	76
B. Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	78
LAMPIRAN	81



DAFTAR TABEL

		Hlm
Tabel 1.	Nama-Nama Lain Tanaman Galoba Merah	8
Tabel 2.	Hasil <i>Screening</i> Ligan (<i>Rule of Lipinski's</i>)	42
Tabel 3.	Hasil Penapisan Maya Senyawa Polifenolik Ekstrak Metanol Daun Galoba Merah Terhadap Protein 5-LOX	49
Tabel 4.	Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Ligan Pembanding Zileuton	52
Tabel 5.	Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Uji Diosmetin (<i>Best Docking</i>)	53
Tabel 6.	Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Ligan Uji Genistein (<i>Best Cluster</i>)	55
Tabel 7.	Perbandingan Interaksi Ikatan Ligan Pembanding Zileuton Hasil Simulasi Dinamika Molekul dengan Simulasi Penambatan Molekul	69
Tabel 8.	Perbandingan Interaksi Ikatan Ligan Uji Diosmetin Hasil Simulasi Dinamika Molekul dengan Simulasi Penambatan Molekul	71
Tabel 9.	Perbandingan Interaksi Ikatan Ligan Uji Genistein Hasil Simulasi Dinamika Molekul dengan Simulasi Penambatan Molekul	73
Tabel 10.	Hasil Analisis <i>Binding Energy</i> dengan Metode MM/PBSA	74

DAFTAR GAMBAR

	Hlm
Gambar 1. Daun Galoba Merah	6
Gambar 2. Struktur Senyawa Polifenolik dalam Ekstrak Metanol Daun Galoba Merah	9
Gambar 3. Mekanisme Inflamasi Secara Garis Besar	12
Gambar 4. Mekanisme Biosintesis Leukotrien pada Jalur <i>Lipoksigenase</i>	14
Gambar 5. Struktur Kimia Zileuton	15
Gambar 6. Diagram Alir Penelitian	30
Gambar 7. Tampilan Reseptor 5-LOX (ID PDB: 6N2W)	36
Gambar 8. Struktur Ligan Alami (NDGA, ID PDB: 6N2W)	37
Gambar 9. Visualisasi Superposisi Antara Struktur Protein 6N2W Rantai B dengan Protein Pemodelan Ulang	39
Gambar 10. Visualisasi Superposisi Hasil Validasi	46
Gambar 11. Visualisasi Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Ligan Pembanding Zileuton	51
Gambar 12. Visualisasi Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Ligan Uji Diosmetin (<i>Best Docking</i>)	53
Gambar 13. Visualisasi Interaksi Hasil Simulasi Penambatan Molekul Ligan Uji Genistein (<i>Best Cluster</i>)	54
Gambar 14. Trajektori RMSD Hasil Simulasi Dinamika Molekul	61
Gambar 15. Trajektori RMSF Hasil Simulasi Dinamika Molekul	64
Gambar 16. Trajektori Jari-Jari Girasi Hasil Simulasi Dinamika Molekul	65
Gambar 17. Trajektori Energi Potensial Hasil Simulasi Dinamika Molekul	67
Gambar 18. Visualisasi Interaksi Ikatan Hasil Simulasi Dinamika Molekul Ligan Pembanding Zileuton	68
Gambar 19. Visualisasi Interaksi Ikatan Hasil Simulasi Dinamika Molekul Ligan Uji Diosmetin	70
Gambar 20. Visualisasi Interaksi Ikatan Hasil Simulasi Dinamika Molekul Ligan Uji Genistein	72

DAFTAR LAMPIRAN

	Hlm
Lampiran 1. Diagram Alir Penelitian	82
Lampiran 2. Visualisasi Struktur 3D Protein (ID PDB: 6N2W)	84
Lampiran 3. Tampilan Perangkat Lunak MODELLER 9.20	84
Lampiran 4. Berkas Penyejajaran (<i>Alignment</i>)	84
Lampiran 5. Analisis Skor DOPE Hasil Pemodelan Ulang	85
Lampiran 6. Plot Ramachandran Hasil Pemodelan Ulang	86
Lampiran 7. Analisis Skor DOPE Hasil Optimasi Pemodelan Ulang	87
Lampiran 8. Plot Ramachandran Hasil Optimasi Pemodelan Ulang	88
Lampiran 9. Tampilan Situs PubChem	89
Lampiran 10. Tampilan Situs Chemicalize	89
Lampiran 11. Tampilan Perangkat Lunak MarvinSketch	89
Lampiran 12. Visualisasi Hasil Optimasi Geometri Ligan-Ligan Uji	90
Lampiran 13. Visualisasi Kotak <i>Grid Box</i> Pada Simulasi Penambatan Molekul	93
Lampiran 14. Tampilan Pengaturan <i>Grid Box</i> Pada Simulasi Penambatan Molekul	93
Lampiran 15. Daftar Interaksi Ikatan Kompleks Protein-Ligan Hasil Simulasi Penambatan Molekul	94
Lampiran 16. Visualisasi Sistem Pada Simulasi Dinamika Molekul	99
Lampiran 17. Tampilan Perangkat Lunak BIOVIA Discovery Studio Visualizer	100
Lampiran 18. Sekuen Optimasi Pemodelan Ulang	100
Lampiran 19. Tampilan Perangkat Lunak AutoDock Tools 1.5.6	100
Lampiran 20. Tampilan Perangkat Lunak Gromacs 5.1.2	101
Lampiran 21. Tampilan Perangkat Lunak UCSF Chimera	101
Lampiran 22. Tampilan Perangkat Lunak Grace	101
Lampiran 23. Tampilan Perangkat Lunak PyMOL	102

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Inflamasi, atau yang dikenal dengan peradangan, merupakan suatu bentuk respon imunologi normal terhadap adanya luka ataupun infeksi yang disebabkan oleh adanya rangsangan yang dianggap berbahaya oleh tubuh, seperti mikroba patogen, cedera jaringan, dan interaksi-interaksi imunologis silang (Ariel & Serhan, 2007). Inflamasi merupakan fenomena yang menguntungkan dan defensif bagi tubuh. Hal tersebut dikarenakan inflamasi menghasilkan netralisasi dan eliminasi rangsangan-rangsangan yang dianggap berbahaya serta menghancurkan jaringan nekrotik, sehingga pada akhirnya akan terbentuk suatu keadaan yang diperlukan bagi tubuh untuk perbaikan dan pemulihan jaringan tersebut (Price & Wilson, 2006). Terdapat ciri-ciri dari proses inflamasi secara makroskopik, di antaranya yaitu kemerahan, pembengkakan, rasa nyeri, rasa panas, dan penurunan fungsi jaringan yang dapat menimbulkan rasa tidak nyaman dalam menjalani kegiatan sehari-hari.

Dalam patogenesis inflamasi, terdapat dua jalur yang melibatkan dua reseptor berbeda. Kedua jalur tersebut adalah jalur *siklooksigenase* (COX) dan jalur *lipoksigenase* (LOX). Pada jalur COX, terdapat reseptor COX yang merupakan suatu enzim (protein yang berfungsi sebagai pengkatalisis reaksi biologis tubuh) pengoksidasi asam arakidonat yang akan menghasilkan produk berupa prostaglandin dan tromboksan. Sementara pada jalur LOX, terdapat reseptor 5-*lipoksigenase* (5-LOX) yang merupakan suatu enzim (protein) pengoksidasi asam arakidonat yang akan menghasilkan produk berupa leukotrien dan lipoksin. Baik prostaglandin yang dihasilkan oleh jalur COX dan leukotrien yang dihasilkan oleh jalur LOX, keduanya merupakan suatu mediator yang jika terstimulasi dalam jumlah berlebihan akan menyebabkan reaksi-reaksi inflamasi.

Pada jalur COX, metabolisme asam arakidonat akan menghasilkan prostaglandin yang memiliki berbagai macam efek pada pembuluh darah, ujung-ujung saraf, dan sel-sel yang terlibat dalam patogenesis inflamasi. Sementara pada jalur LOX, metabolisme asam arakidonat menghasilkan leukotrien yang memiliki efek kemotaksis yang cukup kuat terhadap eosinofil, neutrofil, dan makrofag serta mampu meningkatkan bronkokonstriksi dan perubahan pada permeabilitas

pembuluh darah. Inflamasi pada jalur LOX memiliki keterkaitan erat dengan penyakit-penyakit seperti asma, syok anafilaktik, dan gangguan kardiovaskular (Furst, Ulrich, & Prakash, 2012).

Golongan obat anti-inflamasi non steroid (OAINS) merupakan golongan obat yang paling umum digunakan dalam manajemen terapi inflamasi. Secara umum, OAINS bekerja dengan menekan produksi prostaglandin melalui blokade asam arakidonat pada jalur COX (Ali *et al.*, 2015). Namun, penggunaan OAINS dalam jangka panjang serta dosis yang kian meningkat dapat menyebabkan berbagai macam efek samping terhadap kesehatan. Efek samping utama penggunaan OAINS di antaranya adalah perdarahan gastrointestinal, gagal ginjal, dan ulserasi yang disebabkan karena adanya ketidakseimbangan fisiologis prostaglandin (Viveka *et al.*, 2015).

Adapun golongan obat yang dapat menekan produksi leukotrien melalui blokade asam arakidonat pada jalur LOX secara langsung adalah golongan inhibitor 5-LOX. Terhitung lebih dari 20 tahun yang lalu hingga saat ini, hanya terdapat satu obat golongan inhibitor 5-LOX yang secara komersil beredar di pasaran, yaitu Zileuton, yang digunakan untuk manajemen terapi pada inflamasi asma (O'Byrne, 1998). Namun, penggunaan Zileuton pun terdapat beberapa kekurangan yang cukup menjadi pertimbangan dalam penggunaannya. Beberapa kekurangan Zileuton di antaranya adalah efek toksisitas terhadap hati, potensi yang rendah, dan waktu-paruh yang pendek (Rossi *et al.*, 2010).

Dengan adanya efek samping dari penggunaan jangka panjang obat AINS dan kekurangan pada Zileuton tersebut, maka terdapat kebutuhan tersendiri untuk mencari dan mengembangkan obat anti-inflamasi baru yang diharapkan memiliki profil terapi yang lebih baik. Salah satu jalan untuk mencari dan mengembangkan obat anti-inflamasi adalah dengan mengeksplorasi jalur LOX. Berdasarkan uraian tersebut, jalur LOX menjadi tantangan tersendiri dalam pengembangan terapi inflamasi.

Pengobatan dengan memanfaatkan bahan alam menjadi salah satu alternatif pengobatan yang diharapkan memiliki efek samping yang lebih rendah dibandingkan dengan obat konvensional yang beredar. Salah satu tanaman yang telah digunakan secara empiris sebagai tanaman obat adalah tanaman galoba merah.

Galoba merah (*Alpinia zerumbet* Pers. B. L. Burtt & R. M. Smit) merupakan salah satu tanaman obat yang berasal dari Asia Timur. Salah satu bagian tanaman dari galoba merah yang biasa digunakan sebagai obat adalah bagian daunnya. Oleh karena itu, penelitian dilakukan terhadap bagian daun dari tanaman galoba merah guna mengeksplorasi aktivitas biologis dari senyawa-senyawa yang terdapat dalam daun galoba merah. Penelitian yang dilakukan oleh Ghareeb *et al.* (2018) menyatakan bahwa ekstrak metanol daun galoba merah terbukti memiliki aktivitas anti-nyeri, anti-piretik, dan anti-inflamasi dengan mekanisme mengambil radikal bebas pada lokasi cedera serta menghambat sintesis prostaglandin dan leukotrien. Penelitian tersebut juga menyatakan bahwa ekstrak metanol daun galoba merah terbukti secara *in vitro* dapat menghambat aktivitas protein 5-LOX dengan nilai IC_{50} sebesar $1,92 \pm 0,37 \mu\text{g/mL}$ dengan obat pembandingnya yaitu zileuton yang memiliki nilai IC_{50} sebesar $3,21 \pm 0,40 \mu\text{g/mL}$. Pada penelitian yang sama, telah ditemukan sebanyak 37 senyawa polifenolik yang terkandung dalam ekstrak metanol daun galoba merah. Namun, belum diketahui senyawa terbaik apakah dalam senyawa polifenolik pada ekstrak metanol daun galoba merah yang berpotensi sebagai anti-inflamasi terhadap protein 5-LOX.

Senyawa-senyawa dalam ekstrak metanol daun galoba merah tersebut dapat dieksplorasi lebih lanjut dengan menggunakan studi *in silico* yang dilakukan dengan menggunakan metode penambatan molekul dan dinamika molekul untuk mengetahui bagaimana simulasi atau tiruan dari mekanisme interaksi antara senyawa-senyawa tersebut dengan protein 5-LOX. Menurut Arba (2019), studi *in silico* merupakan studi yang menggunakan teknik pendekatan dalam penemuan dan pengembangan obat baru dengan desain obat berbantuan komputer (*Computer Aided Drug Design/CADD*). *Computer Aided Drug Design* merupakan suatu teknik pemanfaatan teknologi komputer untuk memprediksi aktivitas dan sifat-sifat molekul lainnya pada kandidat obat sebelum diuji di laboratorium. *Computer Aided Drug Design* menjadi salah satu alternatif untuk mengembangkan, membatasi, atau bahkan menggantikan uji-uji laboratorium yang menggunakan hewan dikarenakan membutuhkan waktu dan biaya yang cukup besar untuk mengetahui keamanan dan efikasi pada kandidat obat. Hal tersebut merupakan keunggulan studi *in silico* yang

merupakan salah satu alternatif dalam proses penemuan dan pengembangan obat-obat baru.

Metode simulasi penambatan molekul digunakan untuk memprediksi cara pengikatan serta afinitas seluruh senyawa uji terhadap proteinnya. Metode ini dilakukan guna menyaring dan mendapatkan kandidat senyawa yang memiliki afinitas terbaik dari seluruh senyawa uji. Kandidat senyawa terbaik tersebut kemudian dilanjutkan dengan metode simulasi dinamika molekul. Metode simulasi dinamika molekul merupakan simulasi yang dilakukan untuk memantau afinitas dan kestabilan interaksi senyawa dengan protein target dalam rentang waktu tertentu sesuai dengan kondisi fisiologis tubuh tiruan.

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan penelitian studi *in silico* dengan metode penambatan molekul dan dinamika molekul untuk mengetahui senyawa-senyawa dari ekstrak metanol daun galoba merah terhadap reseptor 5-LOX yang diharapkan dapat menghambat proses inflamasi lebih optimal sehingga dapat dijadikan sebagai kandidat obat anti-inflamasi. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak AutoDock 4.2 untuk simulasi penambatan molekul dengan parameter nilai akhir yaitu *binding energy* dan parameter pendukung yaitu konstanta inhibitor dan jumlah populasi klaster. Perangkat lunak Gromacs 5.1.2. digunakan untuk simulasi dinamika molekul dengan parameter akhir yaitu *binding energy* dengan metode MM/PBSA (*Molecular Mechanics with Poisson Boltzman and Surface Area solvation*) dan parameter pendukung yaitu energi potensial, jari-jari girasi, *root mean square deviation* (RMSD), serta *root mean square fluctuation* (RMSF).

B. Permasalahan Penelitian

Senyawa manakah dari ekstrak metanol daun galoba merah yang berpotensi sebagai agen anti-inflamasi melalui hambatan pada enzim 5-LOX berdasarkan studi *in silico*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui senyawa-senyawa yang terdapat dalam ekstrak metanol daun galoba merah yang diharapkan berpotensi memiliki efek anti-inflamasi melalui hambatan pada reseptor 5-LOX berdasarkan studi *in silico*.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu diharapkan mampu memberi informasi terkait senyawa-senyawa yang terdapat pada ekstrak daun galoba merah yang diharapkan memiliki potensi efek anti-inflamasi melalui hambatan pada reseptor 5-LOX.



DAFTAR PUSTAKA

- Abraham, M. J., van der Spoel, D., Lindahl, E., and the GROMACS development team. (2016). GROMACS User Manual version 5.1.2. www.gromacs.org
- Ali, Y., Alam, M., Hamid, H., Husain, A., Bano, S., Dhulap, A., & Haider, S. (2015). Design, Synthesis and Biological Evaluation of Piperic Acid Triazolyl Derivatives as Potent Anti-inflammatory Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92(1), 490–500.
- Arba, Muhammad. (2019). *Buku Ajar Farmasi Komputasi*. Yogyakarta: Deepublish.
- Ariel, A., & Serhan, C. N. (2007). Resolvins and Protectins in the Termination Program of Acute Inflammation. *Trends Immunol*, 28(4), 176–183.
- Ashley, N. T., Weil, Z. M., & Nelson, R. J. (2012). Inflammation: Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 43(1), 385–406.
- Astuti, A. D., & Mutiara, A. B. (2011). Simulasi Dinamika Molekuler Protein Dengan Aplikasi Gromacs. *Teknik Informatika dan Industri*, 1(2), 1–9.
- BIOVIA, D. S. (2020). Discovery Studio Visualizer. San Diego: Dassault Systèmes.
- Chan, E. W. C., Wong, S. K., & Chan, H. T. (2017). *Alpinia zerumbet*, a Ginger Plant with a Multitude of Medicinal Properties: an Update an Its Research Findings. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 26(11), 775–788.
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., & Zhao, L. (2018). Inflammatory Responses and Inflammation-Associated Diseases in Organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.
- Eswar, N., Webb, B., Marti-Renom, M., Madhusudhan, M., Eramian, D., Shen, M., & Sali, A. (2006). Comparative Protein Structure Modelling Using Modeller. *Current Protocols in Bioinformatics*, 5(6), 27–49.
- Ferwadi, S., Gunawan, R., & Astuti, W. (2017). Studi Docking Molekular Senyawa Asam Sinamat dan Derivatnya Sebagai Inhibitor Protein IJ4X Pada Sel Kanker Serviks. *Jurnal Kimia Mulawarman*, 14(2), 85–90.
- Furst, D. E., Ulrich, R. W., & Prakash, S. (2012). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs, Nonopioid Analgesics, & Drugs Used in Gout*. Dalam B. G. Katzung, S. B. Masters, & A. J. Trevor (Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology* (12th ed., hlm. 635–640). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Gardenhire, D., & Hinski, S. (2019). *Workbook For RAU'S Respiratory Care Pharmacology. 1* (8th ed.). Missouri: Elsevier Health Science.

- Ghareeb, M. A., Sobeh, M., Rezq, S., El-Shazly, A. M., Mahmoud, M. F., & Wink, M. (2018). HPLC-ESI-MS/MS Profiling of Polyphenolics of a Leaf Extract From *Alpinia zerumbet* (Zingiberaceae) and Its Anti-Inflammatory, Anti-Nociceptive, and Antipyretic Activities *In Vivo*. *Molecules*, 23(12), 32-38.
- Halperin, I., Ma, B., Wolfson, H., & Nussinov, R. (2002). Principles of Docking: An Overview of Search Algorithms and a Guide to Scoring Functions. *Proteins: Structure, Function, and Genetics*, 47(4), 409–443.
- Lipinski, C. A. (2004). Lead- and Drug-Like Compounds: The Rule-Of-Five Revolution. *Drug Discovery Today: Technologies*, 1(4), 337–341.
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (1997). Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 25(3), 3–25.
- Ma, X. N., Xie, C. L., Miao, Z., Yang, Q., & Yang, X. W. (2017). An Overview of Chemical Constituents from *Alpinia* Species in The Last Six Decades. *Royal Society of Chemistry Advances*, 7(23), 14114–14144.
- Manna, A., Laksitorini, M. D., Hudiyanti, D., & Siahaan, P. (2017). Molecular Docking of Interaction between E-Cadherin Protein and Conformational Structure of *Cyclic Peptide ADTC3* (Ac-CADTPC-NH₂) Simulated on 20 ns. *Jurnal Kima Sains dan Aplikasi*, 20(1), 30.
- Mishra, S. S., Sharma, C., Singh, H., Kumar, N., & Pandiya, H. (2017). *In Silico* Pharmacokinetic and Toxicity study of Some Selected Antidepressant Drug. *Chemistry Research Journal*, 2(1), 42–45.
- Mishra, Swapnil, Ojha, K. K., Pandey, P. N., & Shukla, A. (2018). *In Silico* Studies for Potential Natural Inhibitors for Isocitrate Dehydrogenase Type II of *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv). *Trends in Bioinformatics*, 11(1), 7–16.
- Morris, G. M., Goodsell, D. S., Halliday, R. S., Huey, R., Hart, W. E., Belew, R. K., & Olson, A. J. (1998). Automated Docking Using a Lamarckian Genetic Algorithm and an Empirical Binding Free Energy Function. *Journal of Computational Chemistry*, 19(14), 1639–1622.
- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock 4 and AutoDockTools 4: Automated Docking with Selective Receptor Flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791.
- Morris, G. M., Huey, R., & Olson, A. J. (2008). Using AutoDock for Ligand-Receptor Docking. *Current Protocols in Bioinformatics*, 8(24), 1–40.

- Muchtaridi, & Yusuf, M. (2018). *Teori dan Praktik Penambatan Molekul (Molecular Docking)*. (A. Subarnas & A. Diantini, Eds.) (1st ed.). Bandung: Unpad Press.
- O'Byrne, P. M. (1998). Asthma Treatment: Antileukotriene Drugs. *Canadian Respiratory Journal*, 5(1), 64–70.
- Pettersen, E. F., Goddard, T. D., Huang, C. C., Couch, G. S., Greenblatt, D. M., Meng, E. C., & Ferrin, T. E. (2004). UCSF Chimera - a Visualization System for Exploratory Research and Analysis. *Journal of Computational Chemistry*, 25(13), 1605–12.
- Price, S. A., & Wilson, L. M. (2006). *Inflamasi*. Dalam Patofisiologi: Konsep Klinis Proses Proses Penyakit (6th ed., hlm. 284–301). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Prieto-Martínez, F. D., Arciniega, M., & Medina-Franco, J. L. (2018). Molecular Docking: Current Advances and Challenges. *TIP Revista Especializada En Ciencias Químico-Biológicas*, 21(2), 0–23.
- Pujiastuti, Muazah W., & Sanjaya, I G. M. (2017). Penentuan Aktivitas Senyawa Turunan Mangiferin Sebagai Antidiabetes Pada Diabets Mellitus Tipe 2 Secara *In Silico*. *UNESA Journal of Chemistry*, 6(3), 172-176.
- Rachmania, R. A. (2019). Validasi Protokol Skrining Virtual dan Analisis Interaksi Inhibitor Antiproliferasi Sel Kanker Berbasis Bahan Alam Terhadap Reseptor *Cyclin-Dependent Kinase 4* (CDK 4). *Media Farmasi*, 16(1), 21–40.
- Rachmania, R. A., Supandi, & Larasati, O. A. (2015). Senyawa Diterpenoid Lakton Herba Sambiloto (*Andrographis paniculata* Ness) Pada Reseptor *Alpha-Glucosidase* Sebagai Antidiabetes Tipe II. *Pharmacy*, 12(02), 210–222.
- Rollando. (2017). *Pengantar Kimia Medisinal* (1st ed.). Jawa Timur: CV. Seribu Bintang.
- Rossi, A., Pergola, C., Koeberle, A., Hoffmann, M., Dehm, F., Bramanti, P., & Sautebin, L. (2010). The *5-Lipoxygenase* Inhibitor, Zileuton, Suppresses Prostaglandin Biosynthesis by Inhibition of Arachidonic Acid Release in Macrophages. *British Journal of Pharmacology*, 161(3), 555–570.
- Saboo, S. S., Chavan, R. W., Tapadiya, G. G., & Khadabadi, S. S. (2014). An Organized Assessment of Species of Plants of 'Alpinia' Genera, Belonging to Family 'Zingiberaceae'. *American Journal of Ethnomedicine*, 1(2), 102–108.
- Sali, A. (2018). MODELLER: A Program for Protein Structure Modeling. London.
- Sali, A., & Blundell, T. (1993). Comparative Protein Modelling by Satisfaction of Spatial Restraints. *Journal of Molecular Biology*, 234(3), 779–815.

- Sianturi, M., & Malau, N. D. (2016). Simulasi Dinamika Molekul Enzim *Xilanase Aspergillus niger* untuk Meningkatkan Kestabilan Termal. Dalam *PROSIDING: Seminar Nasional MIPA 2016, 5 November 2016*. 15-23.
- Smyth, E. M., & FitzGerald, G. A. (2012). The Eicosanoids: Prostaglandins, Thromboxanes, Leukotrienes, & Related Compounds. Dalam B. G. Katzung, S. B. Masters, & A. J. Trevor (Eds.), *Basic & Clinical Pharmacology* (12th ed., hlm. 313–315). Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Teschke, R., & Xuan, T. D. (2018). Viewpoint: A Contributory Role of Shell Ginger (*Alpinia Zerumbet* (Pers.) B.L. Burtt & R.M. Sm) for Human Longevity in Okinawa, Japan. *Nutrients*, 10(2), 7–9.
- Tjay, T. H., & Rahardja, K. (2007). *Obat-Obat Penting, Kasiat, Penggunaan, dan Efek-Efek Sampingnya*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Valentovic, M. (2018). *Zileuton*. Dalam Reference Module in Biomedical Science (hlm. 1–3). Elsevier Ltd.
- Viveka, S., Dinesha, Shama, P., Nagaraja, G. K., Ballav, S., & Kerkar, S. (2015). Design and Synthesis of Some New Pyrazolyl-Pyrazolines as Potential Anti-inflammatory, Analgesic, and Antibacterial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 101(6), 442–451.
- Webb, B., & Sali, A. (2016). Comparative Protein Structure Modeling Using MODELLER. *Current Protocols in Bioinformatics*, 5.6.1-5.6.37.
- Webb, B., & Sali, A. (2017). Protein Structure Modeling with MODELLER. *Functional Genomics*, 16(54), 39–54.
- Wu, M. hua, Zhang, W., Guo, P., & Zhao, Z. zhen. (2014). Identification of Seven Zingiberaceous Species Based on Comparative Anatomy of Microscopic Characteristics of Seeds. *Chinese Medicine (United Kingdom)*, 9(1), 1–7.
- Xuan, T. D., Quan, N. V., Quan, N. T., Rayee, R., Khanh, T. D., Tran, H. D., & Trung, N. T. (2019). Allelopathic Plants: *Alpinia zerumbet* (Pers.) B.L.Burtt & R.M.Sm. (Zingiberaceae). *Allelopathy Journal*, 48(1), 1–14.
- Yanuar, A. (2012). *Penambatan Molekuler: Praktik dan Aplikasi pada Virtual Screening*. Jakarta: UI Press.